

北海道医療大学学術リポジトリ

脳室下層の神経新生と嗅覚機能について

著者	長田 和実
雑誌名	北海道医療大学歯学雑誌
巻	31
号	1
ページ	31-31
発行年	2012-06
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00006563/

[最近のトピックス]

脳室下層の神経新生と嗅覚機能について

長田 和実

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Kazumi OSADA

Department of Oral Biology, Division of Physiology, Health Sciences University of Hokkaido

一般に成体動物の脳では、神経細胞は新生しないと考えられていた。しかしながら、近年、齧歯類を中心に成体の脳室下層や海馬において神経新生が見られることが注目されている。

第三脳室や側脳室に面した脳室下層には、幹細胞として働くグリア細胞であるアストロサイトが存在している。アストロサイトは移行増幅細胞 (transit amplifying cell) に分裂して、新生細胞の数が増幅される。移行増幅細胞から分裂した神経芽細胞がRMS (Rostral migratory stream) を移行し、嗅球で介在神経として機能する。

脳室下層における細胞新生は、神経伝達物質 (セロトニン、ドーパミン、アセチルコリン、GABA)、ホルモン (甲状腺ホルモン、プロラクチン、プレグネノロン、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) や各種成長因子 (脳由来神経栄養因子 (BDNF)、上皮成長因子 (EGF)、ヘパリン結合性EGF様増殖因子 (HB-EGF)、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、線維芽細胞成長因子 (FGF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、トランスフォーミング増殖因子 (TGF α) などにより調節されている。

脳室下層では、33%の細胞が分裂している。通常の条件下では、新生した細胞の25%が嗅球まで移動する。15%は脳室下層にとどまって分裂を続け、60%はそのまま死んでしまう。海馬でも神経新生が活発に行われているが、新生の割合は脳室下層の方が高い。ラットの海馬では1日あたり9,000個ほどの細胞が新生されるが、マウスの脳室下層では30,000個以上の細胞が新生する (Alvarez-Buylla A et al., *Nat Rev Neurosci* 2 : 287-293, 2001)。したがって、脳室下層は、成体の脳内で一番活発に神経が新生している場所といえる。

脳室下層の神経新生の低下は嗅覚障害を伴う脳疾患で

見られる。たとえばパーキンソン病は、大脳基底核の黒質に存在するドーパミン作動性神経の変性が原因とされているが、運動症状だけでなく嗅覚障害も認められている。パーキンソン病で見られる嗅覚障害の発生機構には、脳室下層における神経新生が関わっているらしい。パーキンソン病のモデルマウスは、ドーパミン作動性神経を選択的に傷害する1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与することにより作成出来るが、MPTPを投与すると脳室下層、RMSおよび嗅球に新生細胞が減少することが見いだされ、ヒトでも、移行増幅細胞の近傍にドーパミン作動性神経の終末が存在していることを報告している (Hoglinger GU et al., *Nat Neurosci* 7 : 726-735, 2004)。

成人の脳室下層での神経新生を示唆する報告もある。難治性てんかん患者から採取した脳室下層由来の細胞を培養すると、突起を伸長し神経細胞の形態を示すだけでなく、神経細胞のマーカーを発現し (Kirschenbaum B et al., *Cereb Cortex* 4, 576-589, 1994) 電位依存性Ca²⁺チャネルの開口による細胞内Ca²⁺濃度の増加も確認され、さらに、BrdUを投与された患者の脳室下層では細胞分裂能も確認されている (Eriksson et al., *Nat Med* 4 : 1313-1317, 1998)。近年、Curtisら (*Science* 315 : 1243-1249, 2007) は、29歳から80歳までのヒトの標本を用いた研究で、脳室下層から嗅球へ新生神経細胞が移動する経路であるRMSがヒトでも機能していることを報告し、ヒトにおける生理的意義に決定的な成果が得られたと思われたが、これには異論もあり (Sanai N et al., *Nature* 478 : 382-386, 2011)、成人における脳室下層における神経新生がどのような意味を持つかを判断するためには、嗅覚機能を含め、さらなる研究結果を必要とすると思われる。